

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
—
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
—
PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 515 651

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 82 18181

(54) Procédé de préparation de dérivés de l'éburnamomine et nouvelles quinolizines utilisées comme produits de départ de cette préparation.

(51) Classification internationale (Int. Cl. 3). C 07 D 401/14 // A 61 K 31/435.

(22) Date de dépôt..... 29 octobre 1982.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : HU, 3 novembre 1981, n° 3274/81.

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 18 du 6-5-1983.

(71) Déposant : RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT. — HU.

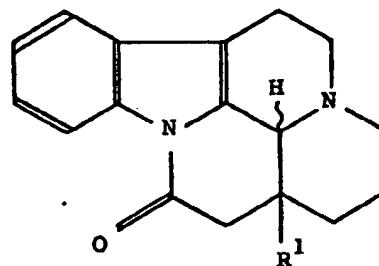
(72) Invention de : Csaba Szantay, Lajos Szabo, György Kalauz, Janos Kreidl, György Visky, Andras Nemes, Leszio Czibula et Maria Farkas, née Kirjak.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Regimbeau, Corre, Martin et Schrimpf,
26, av. Kléber, 75116 Paris.

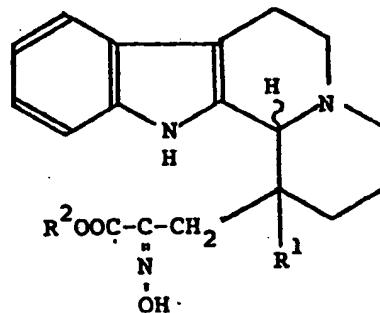
- 1 -

La présente invention se rapporte à un procédé nouveau pour préparer les dérivés de l'éburnamonine répondant à la formule générale I



I

5 dans laquelle R¹ est un groupe alkyle en C₁-C₆, et leurs isomères optiques et géométriques, ce procédé se caractérisant en ce que l'on fait réagir un dérivé d'hydroxyimino-octahydro-indolo/2,3-a/quinolizine de formule générale II



II

10 dans laquelle R¹ a les significations indiquées ci-dessus et R² est un groupe alkyle en C₁-C₆ identique ou non à R¹, ou un atome d'hydrogène,

- 2 -

ou un sel de ce composé formé par addition avec un acide, dans un solvant ou mélange solvant organique protonique, avec une base minérale, éventuellement avec addition d'eau ou d'un acide minéral aqueux, à une température de 60 à 200°C.

Conformément à l'invention, on peut également préparer les composés recherchés en soumettant un dérivé d'hydroxyimino-octahydro-indolo[2,3-a]quinolizine de formule générale II dans laquelle R¹ a les significations indiquées ci-dessus et R² représente un groupe alkyle en C₁-C₆ identique ou non à R¹, ou un sel de ce composé formé par addition avec un acide, à une hydrolyse en milieu basique à une température de 0 à 40°C, cette réaction donnant un dérivé d'hydroxyimino-octahydro-indolo[2,3-a]quinolizine de formule générale II dans laquelle R¹ a la signification indiquée ci-dessus et R² représente l'hydrogène, qu'on fait réagir dans un solvant ou mélange solvant organique protonique, avec une base minérale, éventuellement avec addition d'eau ou d'un acide minéral aqueux, à une température de 60 à 200°C.

Les composés de formule générale II dans laquelle R¹ a la signification indiquée ci-dessus et R² représente l'hydrogène, ainsi que leurs sels et leurs isomères optiques et géométriques sont des nouveaux composés qui ont une activité biologique. L'invention comprend donc également ces composés et leur procédé de préparation.

Dans les formules générales ci-dessus, R¹ et R² peuvent représenter des groupes alkyles à chaîne droite ou ramifiée en C₁-C₆ (par exemple méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, sec.-butyle, tert.-butyle, n-pentyle, isopentyle, n-hexyle, etc.).

L'éburnamoneine dextrogyre - qui est un alcaloïde de la plante Hunteria eburnea - et l'éburnamoneine

- 3 -

l'évogyre, et les dérivés de ces composés (par exemple l'éburnamine dextrogyre également appelée Linchanol) sont des substances qui présentent un intérêt pharmacologique car elles abaissent dans une mesure importante la pression sanguine et ont des effets vasodilatateurs sur le cerveau (*Chimica Therapeutica* 6, 221 (1971)) ; brevet hongrois n° 157.687 ; M.F. Bartlett et W.I. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* 82, 5941 (1960)). Les résultats d'essais pharmacologiques récents montrent que l'éburnamonine présente sur l'apport d'oxygène au cerveau un effet plus favorable que la vincamine (P. Lacroix, M.J. Quinico, PH. Linee, J.B. Le Poller, *Arzn. Forsch.* 29, 1094 (1979)).

On connaît déjà plusieurs procédés de synthèse totale des éburnamonines.

Selon une publication de M.F. Bartlett et W.I. Taylor (*J. Am. Chem. Soc.* 82, 5941 (1960)), on réalise la synthèse de l'éburnamonine racémique en 8 stades opératoires ; on fait réagir la tryptamine avec la 2-hydroxy-3-éthyl-3'-(β -carboxyéthyl)-furane-5-one - ce composé peut lui-même être préparé à partir du p-éthylphénol par un mode opératoire compliqué -, on réduit le composé obtenu par l'hydrure de lithium et d'aluminium et on oxyde l'éburnamine formée par le trioxyde de chrome, ce qui donne l'éburnamonine racémique.

Selon E. Wenkert et B. Wickberg (*J. Am. Chem. Soc.* 87, 1580 (1965)), on procède à une réaction d'addition entre le perchlorate de 1-éthyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-indolo[2,3-a]quinolizinium et un ester iodoacétylacétique, on réduit le produit obtenu et on convertit le produit de réduction en éburnamonine racémique par un traitement alcalin.

Selon la demande de brevet français n° 71/00204, on prépare l'éburnamonine racémique de la

manière suivante : on fait réagir la tryptamine avec le bromovalérate d'éthyle, on cyclise le produit obtenu par traitement à l'aide de l'oxychlorure de phosphore ; on oxyde la 1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]quinolizine par le peroxyde de dibenzoyle puis on traite par l'hydrure de sodium et le phosphonoacétate de triéthyle ; on obtient le 1-acétate de 1,2,3,4,6,7,12, 12b-octahydro-indolo[2,3-a]quinolizidène qu'on convertit en l'éburnamonine par une réaction de Grignard.

La caractéristique commune des trois procédés décrits ci-dessus réside en ce qu'ils ne permettent que la préparation de l'éburnamonine racémique ; en effet, il n'y a pas de stade opératoire dans lequel on puisse procéder à une résolution et tous les stéréoisomères sont présents en permanence. Un autre inconvénient des procédés de Bartlett-Taylor et Wenkert-Wickberg réside en ce que l'on obtient l'éburnamonine racémique par des opérations compliquées, en formant des produits secondaires stéréoisomères qui, d'une part, diminuent le rendement et d'autre part compliquent l'isolement et la purification des produits intermédiaires et produits finals recherchés. C'est la raison pour laquelle ces procédés sont impropre à l'application à l'échelle industrielle. Un autre inconvénient du procédé décrit dans la demande de brevet français n° 71/00204 précitée réside en ce que la synthèse à nombreux stades opératoires, compliquée, comporte deux stades opératoires ne peuvent être pratiqués à l'échelle industrielle qu'au prix de difficultés considérables : le traitement par l'hydrure de sodium et la réaction de Grignard.

Selon Trojanek et collaborateurs (Coll. Czech. Chem. Soc. 24, 433 (1964)), on soumet d'abord la vincamine à hydrolyse, ce qui donne l'acide vincaminique qu'on oxyde en éburnamonine par le trioxyde de chrome avec un rendement de 10,8 %. Dans la même publication,

- 5 -

on décrit également la scission réductrice de la vincamine par l'hydrure de lithium et d'aluminium ; le rendement en éburnamonine est de 10,2 %. Le plus gros inconvénient de ces deux procédés réside dans le très bas rendement.

Le brevet hongrois n° 151.295 décrit la préparation de l'éburnamonine lévogyre. On fait réagir le groupe 14-carbométhoxy de la vincamine dextrogyre avec l'hydrazine, on convertit l'hydrazone obtenue en l'acide correspondant par traitement à l'aide de l'acide nitreux puis on soumet l'acide obtenu à une décomposition de Curtius qui donne l'éburnamonine. Les inconvénients de ce procédé rélient dans les nombreux stades opératoires nécessaires pour la préparation de l'éburnamonine et la formation intermédiaire d'un azide instable, le dernier stade opératoire comportant un fort risque d'explosion et exigeant une très grande expérience.

Selon le brevet hongrois n° 166.475, on oxyde la vincamine à l'état d'antipode optique lévogyre ou dextrogyre ou à l'état de racémique par le carbonate d'argent et/ou le bioxyde de manganèse à température élevée, cette oxydation donnant respectivement l'éburnamonine antipode optique lévogyre ou dextrogyre ou l'éburnamonine racémique.

L'inconvénient commun aux trois procédés ci-dessus réside en ce qu'ils comportent tous la préparation d'un composé pentacyclique complexe possédant lui-même une activité thérapeutique intéressante - il s'agit de la synthèse de la vincamine - alors que ce composé est ensuite décomposé, de sorte que le nombre des stades de réaction nécessaires est très élevé.

Selon le brevet hongrois n° 166.766, on prépare à partir de la cis-1-éthyl-1-(2'-hydroxy-2'-carboxy-éthyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo

5 /2,3-a/quinolizine décrite dans le brevet hongrois
n° 163.143, par oxydation, un mélange d'éburnamine et
d'éburnamonine, et à partir d'une cis-1-éthyl-1-(2'-
hydroxy-2'-alcooxycarbonylénthyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b-
octahydro-indolo/2,3-a/quinolizine, l'éburnamonine.
10 Dans cette réaction d'oxydation, on forme d'abord
l'acide vincaminique pentacyclique mais ce composé
n'est pas isolé : il est soumis à la décomposition par
oxydation conduisant à l'éburnamonine. L'oxydation est
effectuée à température élevée à l'aide du carbonate
d'argent et/ou du bioxyde de manganèse.

15 Selon la demande de brevet de la R.F.A. pu-
bliée sous le n° DOS 3.753.730, on prépare l'éburna-
monine à partir de la tryptamine et d'un diester
formyl-éthyl-cyclopropane-dicarboxylique par une
synthèse compliquée à plusieurs stades opératoires.
Ce procédé exige des réactifs tout à fait spécifiques
et ne convient donc pas à l'application industrielle.

20 Dans la demande de brevet français n°
77/22747, on décrit la préparation de l'éburnamonine
lévogyre. On fait d'abord réagir le 14-oxo-15-hydroxy-
imino-3a,17a-E-homoéburnane dextrogyre avec l'hydroxyde
de sodium et l'éthoxyéthanol à température élevée,
éventuellement sous pression, pendant une longue
25 durée de réaction, et on obtient le produit recherché
directement ou après acidification. Ce procédé possède
plusieurs inconvénients ; l'inconvénient principale
réside dans la durée de réaction extrêmement longue ;
en outre, il faut d'abord faire la synthèse d'un pro-
30 duit de départ pentacyclique complexe qu'on décompose
ensuite.

35 La présente invention vise en conséquence à
la mise au point d'un procédé de préparation de déri-
vés de l'éburnamonine pouvant être mis en œuvre de
manière simple et économique, y compris à l'échelle

industrielle, qui exige des produits de départ eux-mêmes accessibles par des procédés simples et économiques à l'échelle industrielle, et qui donne sélectivement le stéréoisomère ou l'isomère géométrique recherché à l'état pur et avec de bons rendements.

On a trouvé que les composés de départ de formule générale II répondaient parfaitement à ces exigences. Selon la demande de brevet hongrois n° 1753/81, on peut préparer les composés de départ de formule générale II par un procédé simple et avec des rendements élevés, directement sous la forme de stéréoisomère ou de l'isomère géométrique recherché respectivement.

Le procédé selon l'invention permet de préparer aussi bien les racémiques que les antipodes optiques des composés de formule générale I dans laquelle l'atome d'hydrogène en position 3 et le substituant R¹ en position 16 peuvent se trouver dans les configurations (α, α), (β, β), (α, β) ou (β, α). La stéréoisométrie ou l'isométrie géométrique ou l'isométrie optique des composés de formule générale I est fonction de celle des produits de départ de formule générale II et identique à celle-ci. Ainsi, si on part des racémiques de formule générale II, on obtient les racémiques de formule générale I. A partir des antipodes optiques de formule générale II, on peut préparer les antipodes optiques de formule générale I. Si, dans le produit de départ de formule générale II, l'atome d'hydrogène en position 3 et le substituant R¹ en position 16 sont dans les configurations respectives (α, α), (β, β), (α, β) ou (β, α), l'atome et le groupe correspondants se trouvent dans la même configuration dans le produit final obtenu.

Conformément à l'invention, on peut utiliser en tant que solvants organiques protoniques des mono-

ou poly-alcools, des glycols ou éthers de glycols à haut point d'ébullition (par exemple l'éthylène-glycol, le diéthylène-glycol, les éthers monoalkyliques du diéthylène-glycol) ou leurs mélanges (par exemple un mélange d'éthylène-glycol et de diéthylène-glycol). On peut utiliser en tant que base minérale de préférence un hydroxyde de métal alcalin (par exemple l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, etc.). On peut utiliser comme acides minéraux aqueux les solutions aqueuses d'un acide minéral quelconque approprié (par exemple l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique, etc.).

La durée de réaction dépend de la température observée et se situe entre 35 mn et 3 heures.

On peut utiliser comme produits de départ aussi bien les esters de formule générale II (R^2 est un groupe alkyle en C_1-C_6 et R^1 a la signification indiquée ci-dessus) que les acides libres de formule générale II (R^1 a les significations indiquées ci-dessus et R^2 représente l'hydrogène). On peut également utiliser comme produits de départ les sels des composés de formule générale II formés par addition avec des acides. Et ces sels peuvent être des sels d'acides organiques ou minéraux (on préfère les chlorhydrates).

Dans un mode de réalisation particulier du procédé selon l'invention, on utilise comme produits de départ les esters de formule générale II qu'on hydrolyse d'abord en milieu alcalin, ce qui donne les acides de formule générale II qu'on traite alors conformément à l'invention. L'hydrolyse alcaline est effectuée dans un alcanol ou un glycol en C_1-C_6 ou dans l'eau. On peut utiliser comme bases minérales de préférence des hydroxydes de métaux alcalins, par exemple l'hydroxyde de sodium ou de potassium. On peut isoler l'acide de formule générale II (dans la-

quelle R¹ a la signification indiquée ci-dessus et R² représente l'hydrogène) éventuellement après neutralisation. Le mélange peut être neutralisé à l'aide d'un acide organique ou minéral quelconque (par exemple l'acide citrique, l'acide acétique, etc.).

5 On peut résumer de la manière suivante les avantages du procédé selon l'invention :

10 - on n'utilise pas comme produits de départ des substances d'origine végétale dont l'approvisionnement est difficile et incertain, mais des composés de départ qui peuvent être obtenus facilement et correctement par des procédés de synthèse partant eux-mêmes de substances dont l'approvisionnement est facile, et donnant des rendements élevés ;

15 - le produit de départ existe sous la forme de stéréoisomère ou d'isomère géométrique convenant pour une nouvelle conversion ;

20 - les conditions de réaction sont plus favorables et plus douces : la durée de réaction est plus courte, la température est plus basse, on opère à pression atmosphérique, les divers stades de réaction constituent des opérations simples ;

25 - le procédé s'applique facilement à l'échelle industrielle, il est économique et donne des rendements élevés ;

- les produits recherchés sont obtenus à l'état pur, exempts des isomères.

30 Un avantage très important réside en ce que les produits de départ peuvent être préparés à l'état pur et à l'état de stéréoisomères ou d'isomères géométriques respectivement. On assure ainsi la pureté du produit final et l'absence des isomères. Un autre avantage réside en ce qu'il n'est pas nécessaire de préparer un produit de départ lui-même plus complexe que le produit final recherché et possédant des propriétés

- 10 -

5 tés thérapeutiques de valeur par des procédés de synthèse imposés par les circonstances alors que ce produit de départ de valeur doit être ensuite décomposé pour parvenir au composé recherché. Les produits de départ qu'on utilise dans le procédé selon l'invention ont une structure plus simple que les produits finals recherchés.

10 Les racémiques préparés par le procédé selon l'invention peuvent être résolus en les antipodes optiques par des techniques connues en soi, par exemple par formation de sels diastéréoisomères avec l'acide D-tartrique, l'acide D-dibenzoyltartrique, l'acide D-camphosulfonique, l'acide D-di-p-toluène-tartrique entre autres.

15 Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée ; dans ces exemples, les indications de parties et de % s'entendent en poids sauf mention contraire.

EXEMPLE 1

CIS-EBURNAMONINE RACEMIQUE

20 On chauffe à 155-160°C, sous agitation pendant 3 heures, un mélange de 18,47 g (0,05 mole) de (+)-cis-1-éthyl-(2'-méthoxycarbonyl-2'-hydroxyimino-éthyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-a]quinolizine, 25 100 ml d'éthylène-glycol, 5,0 ml d'eau et 6 g (0,15 mole) d'hydroxyde de sodium solide. On ajoute au mélange de réaction 200 ml d'eau à 40°C et on filtre le composé recherché qui a précipité à l'état brut, à 10°C. On dissout le produit brut obtenu (14 g) dans 50 ml de dichlorométhane, on traite la solution par du charbon actif, on filtre et on évapore le filtrat à pression atmosphérique. On ajoute au résidu 40 ml de méthanol, 30 on filtre le mélange à 0°C et on lave le produit sur filtre par portions avec 10 ml au total de méthanol froid. On obtient ainsi 13,2 g du composé recherché fondant à 199-200°C, soit un rendement de 90 %.

- 11 -

EXEMPLE 2CIS-EBURNAMONINE RACEMIQUE

On dissout 21 g (0,05 mole) de chlorhydrate de (+)-cis-1-éthyl-(2'-éthoxycarbonyl-2'-hydroxyimino-éthyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-a]quinolizine dans un mélange de 100 ml d'éthylène-glycol, 5,0 ml d'eau et 8 g (0,2 mole) d'hydroxyde de sodium solide et on opère ensuite comme décrit dans l'exemple 1. On obtient ainsi 13,25 g du composé recherché fondant à 199-200°C, soit un rendement de 90,2 %.

EXEMPLE 3(+)-CIS-EBURNAMONINE

On fait réagir comme décrit dans l'exemple 1 un mélange de 20,3 g (0,05 mole) de chlorhydrate de (+)-18-éthyl-1a-(2'-méthoxycarbonyl-2'-hydroxyimino-éthyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-a]quinolizine, 100 ml de diéthylène-glycol, 5,0 ml d'eau et 8 g (0,2 mole) d'hydroxyde de sodium et on termine comme décrit dans l'exemple 1. On obtient 13 g du composé recherché fondant à 175°C, $[\alpha]_D^{20} = +94^\circ$ (c = 1, chloroforme), soit un rendement de 88,5 %.

EXEMPLE 4(-)-CIS-EBURNAMONINE

On fait réagir comme décrit dans l'exemple 1 un mélange de 19,2 g (0,05 mole) de (-)-1a-éthyl-18-(2'-éthoxycarbonyl-2'-hydroxyimino-éthyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b-a-octahydro-indolo[2,3-a]quinolizine, 100 ml d'éthylène-glycol, 5,0 ml d'eau et 8,1 g (0,15 mole) d'hydroxyde de potassium solide et on termine comme décrit dans l'exemple 1. On obtient 13,0 g du composé recherché fondant à 174-175°C ; $[\alpha]_D^{20} = -93^\circ$ (c = 1, chloroforme), soit un rendement de 90 %.

- 12 -

EXEMPLE 5TRANS-EBURNAMONINE RACEMIQUE

On dissout 21 g (0,05 mole) de chlorhydrate de (+)-trans-1-éthyl-1-(2'-éthoxycarbonyl-2'-hydroxyimino-éthyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-a]quinolizine dans un mélange de 100 ml d'éthylène-glycol, 5,0 ml d'eau et 8,0 g (0,2 mole) d'hydroxyde de sodium solide et on termine comme dans l'exemple 1. On obtient 12,48 g du composé recherché fondant à 135-135,5°C, soit un rendement de 85 %.

EXEMPLE 6(+)-TRANS-EBURNAMONINE

On fait réagir comme décrit dans l'exemple 1 un mélange de 18,4 g (0,05 mole) de (+)-1a-éthyl-1 β -(2'-méthoxycarbonyl-2'-hydroxyimino-éthyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b- β -octahydro-indolo[2,3-a]quinolizine, 100 ml d'éther monométhyllique du diéthylène-glycol, 5 ml d'eau et 6,0 g (0,15 mole) d'hydroxyde de sodium solide et on termine comme dans l'exemple 1. On obtient 12,35 g du composé recherché fondant à 145-146°C, soit un rendement de 84 %. $[\alpha]_D^{20} = +167,4^\circ$ (c = 1, chloroforme).

EXEMPLE 7(-)-TRANS-EBURNAMONINE

On fait réagir comme décrit dans l'exemple 1 un mélange de 20,3 g (0,05 mole) de chlorhydrate de (-)-1 β -éthyl-1a-(2'-méthoxycarbonyl-2'-hydroxyimino-éthyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b-a-octahydro-indolo[2,3-a]quinolizine, 100 ml d'éthylène-glycol, 5,0 ml d'eau et 6,0 g (0,2 mole) d'hydroxyde de sodium solide et on termine comme décrit dans l'exemple 1. On obtient 12,7 g du composé recherché fondant à 145-146°C, soit un rendement de 86,5 %. $[\alpha]_D^{20} = -168,1^\circ$ (c = 1, chloroforme).

- 13 -

EXEMPLE 8CIS-EBURNAMONINE RACEMIQUE

On chauffe à 135°C, sous agitation pendant 30 minutes, un mélange de 3,69 g (0,01 mole) de (+)-1-éthyl-1-(2'-méthoxycarbonyl-2'-hydroxyimino-éthyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-a]quinolizine, 10 ml d'éthylène-glycol et 0,8 g (0,02 mole) d'hydroxyde de sodium solide puis on ajoute au mélange 15,0 ml d'eau et on règle le pH à 1-1,5 environ par addition de 3,2 ml environ d'acide chlorhydrique concentré. On agite la solution à 60°C pendant 30 minutes puis on ajoute 10 ml de dichlorométhane et 50 ml d'eau. On alcalinise à pH 9 par addition d'1,7 ml d'ammoniaque concentrée sous agitation. On sépare les couches, on extrait la phase aqueuse à deux reprises par 10 ml de dichlorométhane à chaque fois. On sèche les couches organiques combinées sur sulfate de sodium anhydre, on filtre et on élimine le solvant du filtrat par distillation à pression atmosphérique. On ajoute au résidu 5,5 ml de méthanol. Après refroidissement, on filtre les cristaux qui ont précipité, on les lave deux fois avec 1,5 ml de méthanol froid à chaque fois et on sèche. On obtient 2,72 g du composé recherché fondant à 199-200°C, soit un rendement de 92 %.
 25 $\alpha_D^{20} = \pm 0^\circ$ (c = 1, chloroforme).

EXEMPLE 9CIS-EBURNAMONINE RACEMIQUE

On opère comme décrit dans l'exemple 8 mais en utilisant comme produit de départ 3,85 g de (+)-1-éthyl-1-(2'-éthoxycarbonyl-2'-hydroxyimino-éthyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-a]quinolizine. On obtient 2,7 g du composé recherché fondant à 199-200°C, soit un rendement de 91,8 %.
 30 $\alpha_D^{20} = \pm 0^\circ$ (c = 1, chloroforme).

- 14 -

EXEMPLE 10CIS-EBURNAMONINE RACEMIQUE

On opère comme décrit dans l'exemple 8 mais on utilise comme produit de départ 4,07 g du chlorhydrate de (+)-1-éthyl-1-(2'-méthoxycarbonyl-2'-hydroxyimino-éthyl)-1,2,3,4,6,7;12,12b-octahydro-indolo[2,3-a]quinolizine et on utilise 1,2 g (0,03 mole) d'hydroxyde de sodium solide au lieu de 0,8 g. On obtient 2,71 g du composé recherché fondant à 198-200°C, soit un rendement de 91,9 %.

$[\alpha]_D^{20} = \pm 0^\circ$ (c = 1, chloroforme).

EXEMPLE 11(-)-CIS-EBURNAMONINE

On chauffe à 160°C sous agitation pendant 5 minutes un mélange de 3,69 g (0,01 mole) de (-)-la-éthyl-1β-(2'-méthoxycarbonyl-2'-hydroxyimino-éthyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b-α-octahydro-indolo[2,3-a]quinolizine, 10 ml d'éthylène-glycol et 0,8 g (0,02 mole) d'hydroxyde de sodium solide puis on ajoute 15,0 ml d'eau et on règle le pH à 1-1,5 par addition de 3,2 ml d'acide chlörhydrique concentré. On agite la solution à 60°C pendant 30 minutes puis on ajoute 10 ml de dichlorométhane et 50 ml d'eau. On alcalinise le mélange à pH 9 par addition de 1,7 ml d'ammoniaque concentrée sous agitation. On sépare la couche et on extrait la phase aqueuse à deux reprises par 10 ml de dichlorométhane à chaque fois. On sèche les phases organiques combinées sur sulfate de sodium anhydre, on filtre, on distille le solvant du filtrat et on ajoute 5,5 ml de méthanol au résidu. On refroidit la solution à une température inférieure à 10°C, on filtre le produit qui a précipité, on le lave à deux reprises avec 1,5 ml de méthanol et on le sèche. On obtient 2,72 g du composé recherché fondant à 174-175°C, soit un rendement de 92 %. $[\alpha]_D^{20} = -93,1^\circ$ (c = 1, chloroforme).

- 15 -

EXEMPLE 12(+)-CIS-EBURNAMONINE

On opère comme décrit dans l'exemple 11 mais on utilise comme produit de départ 3,69 g de (+)-1 β -éthyl-1 α -(2'-méthoxycarbonyl-2'-hydroxyimino-éthyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b- β -octahydro-indolo[2,3-a]quinolizine. On obtient 2,72 g du composé recherché fondant à 175°C, soit un rendement de 92 %.
 $\alpha_D^{20} = 94^\circ$ (c = 1, chloroforme).

10

EXEMPLE 131-ETHYL-1-(2'-HYDROXYCARBONYL-2'-HYDROXYIMINO-ETHYL)-1,2,3,4,6,7,12,12b-OCTAHYDRO-INDOLO[2,3-a]QUINOLIZINE

On acidifie un mélange de 9,25 g (0,025 mole) de (+)-éthyl-1-(2'-méthoxycarbonyl-2'-hydroxyimino-éthyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-a]quinolizine, 8,0 g (0,2 mole) d'hydroxyde de sodium solide, 100 ml d'éthanol et 5,0 ml d'eau à pH 6,3 en ajoutant une solution de 16 g d'acide citrique dans 150 ml d'eau. On extrait la solution à 6 reprises par 50 ml de dichlorométhane à chaque fois. On extrait les phases organiques combinées par une saumure saturée, on sépare les couches, on sèche la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, on filtre et on évapore le filtrat. On ajoute 50 ml d'éther au résidu, on chauffe à l'ébullition puis on refroidit, on filtre le produit qui a précipité et on le sèche, on obtient 7,2 g du composé recherché fondant à 124°C (déc.), soit un rendement de 81 %.

Spectre IR (KBr) : $\nu = 3400$ (NH, OH) ; 1635 (COOH) cm^{-1}
 Spectre de RMN (DMSO-d₆) : $\delta = 9,9$ s (COOH) ; 3,5 s (CH en position 3) ; 1 s (CH₃) ; 6,95-7,35 m, 4 (H aromatique).

- 16 -

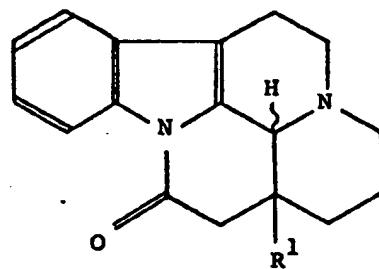
EXEMPLE 14CIS-EBURNAMONINE RACEMIQUE

On chauffe à 135°C sous agitation pendant
30 minutes un mélange de 3,55 g (0,01 mole) de (+)-1-
5 éthyl-1-(2'-hydroxycarbonyl-2'-hydroxyimino-éthyl)-1,
2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-a]quinolizine,
15 ml d'éthylène-glycol et 1,2 g (0,03 mole) de chlorure
de sodium solide puis on ajoute 20 ml d'eau, on règle
à pH 1-1,5 par addition de 3,5 ml environ d'acide
10 chlorhydrique concentré puis on alcalinise à pH 9 par
addition d'ammoniaque concentrée. On extrait le mélange
à trois reprises par 25 ml de dichlorométhane à chaque
fois. On sèche les phases dichlorométhane combinées
sur sulfate de sodium anhydre, on filtre, on distille
15 le solvant du filtrat à pression atmosphérique et on
ajoute 5 ml de méthanol au résidu. On refroidit le
mélange et on filtre le produit qui a précipité, on le
lave avec un peu de méthanol et on le sèche. On obtient
2,65 g du composé recherché fondant à 198-200°C soit
20 un rendement de 90 %.
 $\alpha_D^{20} = \pm 0^\circ$ (c = 1, chloroforme).

- 17 -

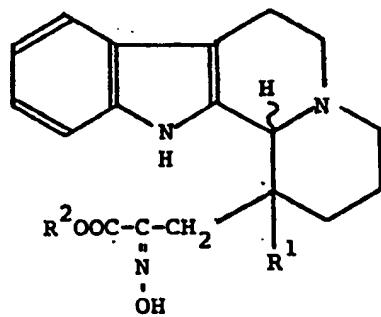
REVENDICATIONS

1.- Procédé de préparation de dérivés de l'éburnamonine de formule générale I :



I

5 dans laquelle R¹ représente un groupe alkyle en C₁-C₆, et de leurs isomères optiques et géométriques, caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé d'hydroxy-imino-octahydro-indolo/2,3-a/quinolizine de formule générale II :



II

dans laquelle R^1 a la signification indiquée ci-dessus et R^2 représente un groupe alkyle en C_1-C_6 identique ou non à R^1 , ou un atome d'hydrogène, ou un sel d'un tel composé formé par addition avec un 5 acide, dans un solvant ou mélange solvant organique protonique, avec une base minérale, éventuellement avec addition d'eau ou d'un acide minéral aqueux, à une température de 60 à 200°C.

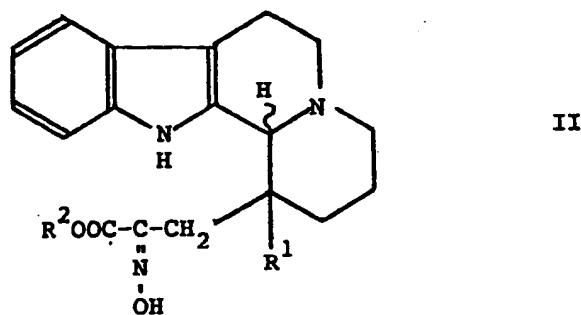
2.- Procédé selon la revendication 1, 10 caractérisé en ce que l'on soumet un dérivé d'hydroxy-imino-octahydro-indolo[2,3-a]quinolizine de formule générale II dans laquelle R^1 a la signification indiquée dans la revendication 1 et R^2 représente un groupe alkyle en C_1-C_6 , identique ou non à R^1 , 15 ou un sel de ce composé formé par addition avec un acide, à hydrolyse basique, à une température de 0 à 40°C, ce qui donne un dérivé d'hydroxyimino-octahydro-indolo[2,3-a]quinolizine de formule générale II dans laquelle R^1 a la signification indiquée dans la revendication 1 et R^2 représente l'hydrogène, qu'on fait 20 réagir dans un solvant ou mélange solvant organique protonique avec une base minérale, éventuellement avec addition d'eau ou d'un acide minéral aqueux, à une température de 60 à 200°C.

25 3.- Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que l'on utilise en tant que solvants organiques protoniques des mono- ou poly-alcools à haut point d'ébullition ou leurs éthers ou un mélange de ces solvants.

- 19 -

4.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'on utilise en tant que base un hydroxyde de métal alcalin.

5 5.- A titre de composés intermédiaires de la préparation des composés de formule générale I, les composés de formule générale II



dans laquelle R¹ représente un groupe alkyle en C₁-C₆ et R² représente l'hydrogène, leurs sels et stéréoisomères et isomères géométriques.

10 6.- Procédé de préparation des composés selon la revendication 5, caractérisé en ce que l'on soumet un dérivé d'hydroxyimino-octahydro-indolo[2,3-a]quinolizine de formule générale II dans laquelle R¹ et R², identiques ou différents, représentent des 15 groupes alkyles en C₁-C₆, à hydrolyse basique à une température de 0 à 40°C.